



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/55, A61P 9/12	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48601 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01068 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Februar 2000 (10.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 06 310.9 16. Februar 1999 (16.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE]; Hans-Böckler-Allee 20, D-30173 Hannover (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WILKINS, Martin, R. [GB/GB]; 4 Wakefield Crescent Stoke Poges, Bucking- hamshire SL2 4DF (GB). THORMÄHLEN, Dirk [DE/DE]; Talweg 3, D-31039 Rheden (DE). WALDECK, Harald [DE/DE]; Okerweg 4d, D-30916 Isernhagen (DE). (74) Anwalt: GOSMANN, Martin; Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, D-30173 Hannover (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, TR, UA, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: MEDICAMENT FOR TREATING HYPERTENSION (54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON BLUTHOCHDRUCK (57) Abstract The invention relates to the use of benzazepine-N ethanoic acid derivatives, containing an oxo group bonded to the nitrogen atom in the α -position and which are substituted by a 1-(carboxy alkyl)-cyclopentyl-carbonyl amino radical in position 3. It also relates to the use of the salts and unstable esters of these derivatives in the treatment of hypertension, particularly to the treatment of certain types of secondary hypertension in large mammals and humans and to the production of suitable medicaments for this treatment. The origins of the hypertension which should be treated can vary greatly. The invention relates specifically to those types of secondary hypertension which may arise as a result of various non-cardiac diseases. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Benzazepin-N-essigsäurederivaten, welche in α -Stellung zu dem Stickstoffatom eine Oxogruppe enthalten und in 3-Stellung durch einen 1-(Carboxyalkyl)-cyclopentyl-carbonyl-amino-Rest substituiert sind, und deren Salzen und biolabilen Estern zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere zur Behandlung von bestimmten Formen des sekundären Bluthochdrucks, in grösseren Säugetieren und insbesondere Menschen und zur Herstellung von für diese Behandlung geeigneten Arzneimitteln. Die Ursache des zu behandelnden Bluthochdrucks kann hierbei auf verschiedenster Genese beruhen. Insbesondere betrifft die Erfindung die Behandlung von solchen Formen des sekundären Bluthochdrucks, die infolge verschiedener nicht-kardialer Krankheiten auftreten können.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TC	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck

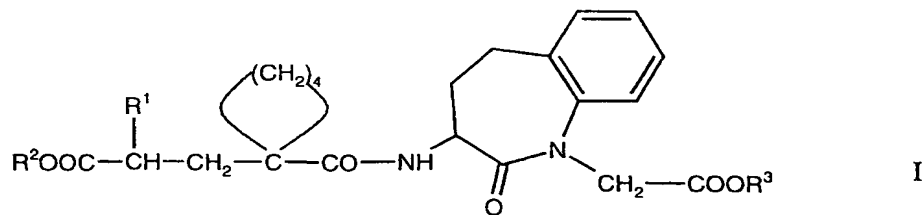
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Benzazepin-N-essigsäurederivaten, welche in α -Stellung zu dem Stickstoffatom eine Oxogruppe enthalten und in 3-Stellung durch einen 1-(Carboxyalkyl)-cyclopentyl-carbonyl-amino-Rest substituiert sind, und deren Salzen und biolabilen Estern zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere von bestimmten Formen des sekundären Bluthochdrucks, in größeren Säugetieren und insbesondere Menschen, und zur Herstellung von für diese Behandlung geeigneten Arzneimitteln. Die Ursache des zu behandelnden Bluthochdrucks kann hierbei auf verschiedenster Genese beruhen. Insbesondere betrifft die Erfindung die Behandlung von solchen Formen des sekundären Bluthochdrucks, die infolge verschiedener nicht-kardialer Krankheiten auftreten können.

Benzazepin-N-essigsäurederivate, welche in α -Stellung zu dem Stickstoffatom eine Oxogruppe enthalten und in 3-Stellung durch einen 1-(Carboxyalkyl)-cyclopentyl-carbonyl-amino-Rest substituiert sind, und deren Salze und biolabilen Ester fallen unter den Schutzzumfang von in der deutschen Patentanmeldung DE 195 10 566 beschriebenen Benzazepin-, Benzoxazepin- und Benzothiazepin-N-essigsäurederivaten, welche in α -Stellung zu dem Stickstoff eine Oxogruppe enthalten und in 3-Stellung durch einen 1-(Carboxyalkyl)-cyclopentylcarbonyl-amino-Rest substituiert sind, und NEP-inhibitorische Wirkungen am Herzen besitzen. Die hier im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendeten Benzazepin-N-essigsäure-Verbindungen können nach den in der DE 195 10 566 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere zur Behandlung von bestimmten Formen des sekundären Bluthochdrucks zu entwickeln. Bevorzugt betrifft die Aufgabe der Erfindung die Entwicklung neuer pharmazeutischer Zubereitungen zur Behandlung von solchen Formen des sekundären Bluthochdrucks, die infolge verschiedener nicht-kardialer Krankheiten auftreten können.

Erfindungsgemäß werden nun Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

- R¹ für eine Phenylniederalkylgruppe, welche gegebenenfalls im Phenylring durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, oder für eine Naphthylniederalkylgruppe steht,
- R² Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet und
- R³ Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet

und physiologisch verträgliche Salze der Säuren der Formel I verwendet zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere zur Behandlung von bestimmten Formen des sekundären Bluthochdrucks, in größeren Säugetieren und Menschen.

Sofern in den Verbindungen der Formel I die Substituenten niedere Alkyl- oder Alkoxygruppen bedeuten oder enthal-

ten, können diese geradkettig oder verzweigt sein und insbesondere 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 2, Kohlenstoffatome enthalten und stellen bevorzugt Methyl oder Methoxy dar. Sofern die Substituenten Halogen enthalten, kommen insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, vorzugsweise Fluor oder Chlor in Frage.

In dem Rest R^1 kann die Niederalkylenkette 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthalten. Insbesondere stellt R^1 eine gegebenenfalls substituierte Phenethylgruppe dar, welche gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, niederes Alkoxy oder niederes Alkyl substituiert sein kann, oder eine Naphthylethylgruppe.

Die Verbindungen der Formel I stellen gegebenenfalls veresterte Dicarbonsäurederivate dar. Je nach Applikationsform sind biolabile Monoester, insbesondere Verbindungen, worin R^2 eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe und R^3 Wasserstoff bedeuten, oder Dicarbonsäuren bevorzugt, wobei letztere insbesondere für i.v.-Applikation geeignet sind.

Als biolabile Ester bildende Gruppen R^2 und R^3 eignen sich niedere Alkylgruppen, gegebenenfalls im Phenylring durch niederes Alkyl oder durch eine an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebundene niedere Alkylenkette substituierte Phenyl- oder Phenylniederalkylgruppen, im Dioxolanring gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituierte Dioxolanylmethylgruppen oder gegebenenfalls an der Oxymethylgruppe durch niederes Alkyl substituierte C_2 - C_6 -Alkanoyloxymethylgruppen. Sofern die einen biolabilen Ester bildende Gruppe R^2 oder R^3 niederes Alkyl bedeutet, kann dieses eine bevorzugt unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4, vorzugsweise 2 Kohlenstoffatomen darstellen. Sofern die einen biolabilen Ester bildende Gruppe eine gegebenenfalls substituierte Phenylniederalkylgruppe darstellt, kann deren Alkylenkette 1 bis 3, vorzugsweise 1, Kohlenstoffatome enthalten. Sofern der Phenylring durch eine niedere Alkylenkette substituiert ist,

kann diese 3 bis 4, insbesondere 3 Kohlenstoffatome enthalten. Als phenylhaltige Substituenten R^2 und/oder R^3 eignen sich insbesondere Phenyl, Benzyl oder Indanyl. Sofern R^2 und/oder R^3 eine gegebenenfalls substituierte Alkanoyloxymethylgruppe darstellen, kann deren Alkanoyloxygruppe 2 bis 6, vorzugsweise 3 bis 5, Kohlenstoffatome enthalten und ist vorzugsweise verzweigt und kann beispielsweise einen Pivaloyloxymethylrest (= tert.-Butylcarbonyloxymethylrest) darstellen.

Als physiologisch verträgliche Salze von Dicarbonsäuren oder Monoestern der Formel I kommen deren Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Ammoniumsalze in Frage, beispielsweise Natrium- oder Kalziumsalze oder Salze mit physiologisch verträglichen, pharmakologisch neutralen organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin oder tert.-Butylamin.

Die Verbindungen der Formel I enthalten zwei chirale Kohlenstoffatome, nämlich das die Amidseitenkette tragende Kohlenstoffatom in 3-Stellung des Ringgerüsts und das den Rest R^1 tragende Kohlenstoffatom der Amidseitenkette. Die Verbindungen können somit in mehreren optisch aktiven Stereoisomeren Formen oder als Racemat vorliegen. Gemäß der vorliegenden Erfindung können sowohl die racemischen Gemische als auch die isomerenreinen Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die erfindungsgemäß verwendete Gruppe der Verbindungen der Formel I - insbesondere auch im Hinblick auf bestimmte sekundäre Formen des Bluthochdrucks - eine blutdrucksenkende Wirkung am Menschen und größeren Säugetieren besitzen. Die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze der Säuren und deren biolabile Ester eignen sich somit zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere zur Behandlung von bestimmten Formen des sekundären Bluthochdrucks, wobei der zu behandelnde Bluthochdruck verschiedenster Genese sein kann.

Die Verbindungen der Formel I, einschließlich deren Salze von Säuren und deren biolabile Ester, eignen sich hierbei vorteilhaft zur Behandlung von solchen Formen des sekundären Bluthochdrucks, die infolge verschiedener nicht-kardialer Krankheiten auftreten können.

Unter Bluthochdruck (Hypertonie) versteht man eine Erhöhung des Blutdrucks über die Norm hinaus, die vor allem als arterielle Hypertonie in Erscheinung tritt. Mit Blick auf die Entstehungsursache des Bluthochdrucks werden zwei grundsätzliche Formen, der essentielle oder primäre Bluthochdruck einerseits und die Formen des sekundären Bluthochdrucks andererseits, unterschieden. Essentieller Bluthochdruck ist in der Regel bedingt durch erhöhten Strömungswiderstand infolge anfangs rein funktioneller, später organischer Engstellung der arteriellen Blutbahn. Der sekundäre oder auch symptomatische Bluthochdruck ist dagegen ein organgebundener, d.h. durch die Erkrankung eines Organs ausgelöster Bluthochdruck, der sich u.a. z.B. als endokrine, renale, pulmonale oder kardiovaskuläre Hypertonie äußern kann. Die ursächlich für den sekundären Bluthochdruck verantwortlichen Erkrankungen können vielfältiger Art sein, z.B. chronisch obstruktive Lungen- und Atemwegserkrankungen oder chronisches Asthma. So findet die normale Blutzirkulation in der Lunge beim erwachsenen Menschen bei niederem Druck und geringem Widerstand statt. Eine bestehende chronische Hypoxie, wie diese z.B. bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen auftreten kann, führt jedoch zu pulmonaler arterieller Hypertension und zum Remodelling der Lungenarteriolen (verstärktes Wachstum von Gefäßmuskelzellen) und des rechten Ventrikels (verstärktes Wachstum von Herzmuskelzellen).

Besonders vorteilhaft lassen sich die Verbindungen der Formel I, einschließlich deren Salze von Säuren und deren biolabile Ester zur Behandlung von pulmonalem Bluthochdruck, insbesondere auch bei nicht-kardialem Ursprung, einsetzen. Pulmonaler Bluthochdruck kann hierbei als primäre Form (mit

unbekannter Ursache) oder als sekundärer pulmonaler Bluthochdruck vorliegen und mit den Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salzen der Säuren und deren biolabile Ester behandelt werden.

Unter (sekundärem) pulmonalem Bluthochdruck (Hochdruck im kleinen Kreislauf) versteht man eine konstante Mitteldruckerhöhung im Lungenarteriensystem auf Werte > 22 mmHg in Ruhe. Diese Mitteldruckerhöhung kann z.B. auftreten infolge herzbedingter Stauung im kleinen Kreislauf (z.B. Mitralvitien, Linksherzinsuffizienz), Gefäßverkrampfung vor dem Kapillargebiet (z.B. infolge Hypoxie bei Höhengaufenthalt, obstruktivem Lungenemphysem, nach lungenverkleinernden Operationen), sekundären Gefäßschwundes (bei Lungenfibrose, destruktivem Lungenemphysem), Überdurchblutung, d.h. Hyperzirkulation im Lungenkreislauf mit nachfolgender lichtungseingender Gefäßerkrankung (z.B. bei Herzfehler mit großem Links-rechts-Shunt), rezidivierender Lungenembolien, als Nebenwirkung bei Einnahme bestimmter Appetitzügler (z.B. Aminorex) oder auch infolge primärer Lungengefäßverengungen (= idiopathischer = primär vaskulärer pulmonaler Hochdruck).

Zur erfindungsgemäßen Behandlung des Bluthochdrucks können die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze der Säuren und deren biolabile Ester in üblichen pharmazeutischen Zubereitungen oral, intravenös oder auch transdermal verabreicht werden.

So können die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze der Säuren und deren biolabile Ester in einer blutdrucksenkend wirksamen Menge zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in festen oder flüssigen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten sein. Als Beispiele fester Präparate seien oral applizierbare Präparate wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver oder Granulate genannt, oder auch Suppositorien oder Pflaster (transdermale therapeutische Systeme). Diese festen Präparate

können pharmazeutisch übliche anorganische und/oder organische Trägerstoffe wie z.B. Milchzucker, Talkum oder Stärke neben pharmazeutisch üblichen Hilfsmitteln, beispielsweise Gleitmitteln oder Tabletten-sprengmitteln, enthalten. Flüssige Präparate wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe können die üblichen Verdünnungsmittel wie Wasser, Öle und/oder Suspensionsmittel wie Polyethylenglykole und dergleichen enthalten. Es können zusätzlich weitere Hilfsstoffe zugegeben werden, wie z.B. Konservierungsmittel, Geschmackskorrigenzien und dergleichen.

Die Wirkstoffe können mit den pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in an sich bekannter Weise gemischt und formuliert werden. Zur Herstellung fester Arzneiformen können die Wirkstoffe beispielsweise mit den Hilfs- und/oder Trägerstoffen in üblicher Weise gemischt und naß oder trocken granuliert werden. Das Granulat oder Pulver kann direkt in Kapseln abgefüllt oder in üblicher Weise zu Tablettenkernen verpreßt werden. Diese können gewünschtenfalls in bekannter Weise dragiert werden. Flüssige Zubereitungen können durch Auflösen oder Dispergieren der Wirkstoffe und ggf. weiterer Hilfsstoffe in einem geeigneten flüssigen Träger in Form von Lösungen oder Suspensionen erhalten werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I kann in pharmakologischen Tests in vivo an chronisch hypoxischen Ratten durch Messung der Substanzwirkung in Bezug auf hierfür geeignete pharmakologische Indikatoren, z.B. durch Messung des pulmonalen Arteriendrucks und des rechten Ventrikelgewichtes, sowie durch Untersuchung des pulmonalen Gefäß-Remodellings in hypoxischen Ratten nachgewiesen werden.

Beschreibung der Testmethoden und Ergebnisse

Als Testsubstanz wurde stellvertretend für die erfindungsgemäß verwendbaren Substanzen der Formel I (3S,2R')-3-[1-(2'-(Carboxy-4'-phenyl-butyl)-cyclopentan-1-carbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure eingesetzt. Die verabreichte Dosis der Substanz betrug 40 mg/kg pro Tag (ausreichend, um die Druck-Rückkopplung auf Big Endothelin zu unterdrücken).

Als Versuchstiere wurden Sprague-Dawley Ratten (260 bis 310 g; n = 6 bis 10 pro Versuchsgruppe) verwendet. Zur Erzeugung von pulmonalem Bluthochdruck wurden die Tiere in einer Druckkammer akut hypoxischen Bedingungen ausgesetzt. Eine Kontrollgruppe wurde zum Vergleich unter normaler Luft und eine weitere Kontrollgruppe unter hypoxischen Bedingungen gehalten.

Die Tests wurden wie folgt durchgeführt:

Die Versuchstiere wurden mit der aktiven Substanz oder einem Vehikel mittels osmotischer Minipumpen behandelt. Die osmotischen Minipumpen wurden den Tieren intraperitoneal implantiert, bevor die Tiere 24 h später für einen Zeitraum von 2 Wochen in einer Druckkammer untergebracht wurden. Dort wurden die Tiere bei Normaldruck entweder unter hypoxischen Bedingungen (10 % O₂) oder bei normaler Luft gehalten. Nach 2 Wochen wurden die Tiere für die haemodynamischen Untersuchungen vorbereitet und die Messungen durchgeführt.

Haemodynamische Untersuchungen:

Die Tiere wurden betäubt und danach in üblicher Weise eine vorgefertigte Kanüle über die rechte Jugular-Vene, Vorhof und Herzkammer in die Lungenarterie eingeführt. Ein Katheter wurde in die linke Jugular-Vene eingesetzt, um Wirkstoffe intravenös verabreichen zu können. Die linke Karotis-Arterie wurde zur Messung des systemischen Blutdrucks ebenfalls mit einer Kanüle versehen. Nach Aufwachen der Tiere wurde der pulmonale

Arteriendruck (PAP = pulmonary artery pressure) aufgezeichnet. Dann wurden die Ratten für 10 Minuten in einer Minikammer erneut hypoxischen Bedingungen (10 % O₂) ausgesetzt und der Anstieg des pulmonalen Arteriendrucks gemessen und ebenfalls aufgezeichnet. Die Effekte der Testsubstanz auf den PAP unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen sind in Tabelle 1 im Vergleich zu Kontrollversuchen dargestellt. Die angegebenen Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen und wurden mittels ANOVA statistisch ausgewertet.

Messung des antihypertrophen Effektes:

Nach Beendigung der haemodynamischen Untersuchungen wurden die Tiere getötet und die Herzen herauspräpariert. Die Gewichte der rechten und linken Herzkammern wurden bestimmt und in Relation zum Körpergewicht gesetzt. Die Effekte der Testsubstanz auf die Herzgewichte unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen sind in Tabelle 1 im Vergleich zu Kontrollversuchen dargestellt. Die angegebenen Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen und wurden mittels ANOVA statistisch ausgewertet.

Untersuchung des Effektes auf das pulmonal-arterielle Remodelling:

Nach Tötung der Ratten wurden neben den Herzen auch die Lungen isoliert. Letztere wurden histologisch untersucht, d.h. das Ausmaß der distalen Lungengefäßmuskularisierung wurde nach Anfärbung nach "van Gieson" durch Mikroskopie bei 400-facher Vergrößerung bestimmt. Die Effekte der Testsubstanz auf das pulmonal-arterielle Remodelling (d.h. auf die Muskularisierung der distalen Lungengefäße) während einer 2-wöchigen Hypoxie sind in Tabelle 2 im Vergleich zu hypoxischen Kontrollversuchen dargestellt. Die angegebenen Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen und wurden mittels ANOVA statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

Bei der beschriebenen Testmethode führte die Behandlung mit der Testsubstanz bei hypoxischen Tieren zu einer statistisch signifikanten Erniedrigung des pulmonalen Arteriendrucks (PAP), verglichen zu den hypoxischen Kontrolltieren (Tabelle 1). Dabei wurde der normale systemische Blutdruck nicht beeinflusst, d.h. es wurden keine hypotensiven Eigenschaften festgestellt. Dies stellt einen besonderen Vorteil dar, da bei normotensiven Personen mit pulmonalem Bluthochdruck kein Blutdruckabfall unter Normalwerte zu befürchten ist.

Tabelle 1:

Effekte der erfindungsgemäß verwendeten Substanz (40 mg/kg/Tag über 14 Tage) auf den pulmonalen Arteriendruck und die Rechts- und Linksherzgewichte von Ratten unter 14-tägigen normoxischen und hypoxischen Bedingungen.

Parameter	Normoxie		Hypoxie	
	Kontrolle n=9	Testsubstanz n=8	Kontrolle n=10	Testsubstanz n=9
PAP (mmHg)	19,9 ± 2	22,2 ± 1	42,9 ± 1,6*	33,2 ± 1,2*#
RtHWt (mg)	178 ± 10	171 ± 10	269 ± 4,5*	242 ± 6,4*#
Rt/LtHWt (mg/mg)	0,25 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,45 ± 0,01*	0,40 ± 0,02*
RtHWt/BW (mg/g)	0,54 ± 0,02	0,56 ± 0,03	0,94 ± 0,02*	0,87 ± 0,03*

In der Tabelle bedeuten:

* signifikant verschieden im Vergleich zu normoxischen Kontrollversuchen (p<0,05)

signifikant verschieden im Vergleich zu hypoxischen Kontrollversuchen (p<0,05)

PAP = pulmonary artery pressure = pulmonaler Arteriendruck

RtHWt = Gewicht der rechten Herzkammer (mg); Rt/LtHWt

Verhältnis des Gewichts der rechten zur linken Herzkammer;

RtHwt/BW = Verhältnis des Gewichts der rechten Herzkammer zum Körpergewicht.

Die Verminderung des pulmonalen Arteriendrucks durch die Testsubstanz führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Rechtsherz-Gewichtes der Ratten (antihypertropher Effekt) im Vergleich zu hypoxischen Kontrollversuchen (Tabelle 1). Es war auch eine Tendenz zur Reduktion der Gewichtsverhältnisse des rechten zum linken Herzgewicht und des rechten Herzgewichtes zum Körpergewicht zu verzeichnen (Tabelle 1).

Weiterhin reduzierte die Testsubstanz statistisch signifikant die Muskularisierung der distalen Lungengefäße der Ratten (Tabelle 2). Dieses verminderte pulmonal-arterielle Remodelling ist ebenfalls eine Folge der statistisch signifikanten Reduktion des pulmonalen Bluthochdruckes.

Tabelle 2:

Effekte der erfindungsgemäß verwendeten Substanz (40 mg/kg/Tag über 14 Tage) auf die Muskularisierung distaler Lungengefäße von Ratten während 14-tägiger Hypoxie im Vergleich zu hypoxischen Kontrollversuchen

Parameter	14 Tage Hypoxie	
	Kontrolle n=6	Testsubstanz n=8
Muskularisiert (%)	76 ± 4	52 ± 5*
Partiell muskularisiert (%)	23 ± 4	39 ± 4*
Nicht-muskularisiert (%)	1 ± 1	9 ± 3

* signifikant verschieden im Vergleich zu hypoxischen Kontrollversuchen (p<0,05)

Aufgrund ihrer vorstehend beschriebenen Wirkung sind die Verbindungen der Formel I und deren Salze und biolabilen Ester geeignet als Arzneimittel für größere Säugetiere und

Menschen zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere zur Behandlung von bestimmten Formen des sekundären Bluthochdrucks. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eignen sich hierbei besonders zur Behandlung von solchen Formen des sekundären Bluthochdrucks, die infolge verschiedener nicht-kardialer Krankheiten auftreten können, wie vorzugsweise z.B. zur Behandlung von nicht-kardial bedingtem pulmonalen Bluthochdruck. Die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen bieten somit einen vorteilhaften Ansatz zur Behandlung und/oder Prophylaxe von insbesondere Hypoxie-bedingtem pulmonalen Bluthochdruck und dessen Komplikationen, jedoch ohne den normalen systemischen Blutdruck zu beeinträchtigen.

Hierbei werden Dicarbonsäuren der Formel I und deren Salze zweckmäßig in parenteral, insbesondere i.v., applizierbaren Arzneiformen und Mono- oder Diester der Formel I zweckmäßig in oral applizierbaren Arzneiformen eingesetzt. Die zu verwendenden Dosen können individuell verschieden sein und variieren naturgemäß je nach Art des zu behandelnden Zustandes, der verwendeten Substanz und der Applikationsform. Zum Beispiel werden parenterale Formulierungen im allgemeinen weniger Wirkstoff enthalten als orale Präparate. Im allgemeinen eignen sich jedoch für Applikationen an größeren Säugtieren, insbesondere Menschen, Arzneiformen mit einem Wirkstoffgehalt von 1 bis 200 mg pro Einzeldosis. Die Verbindungen der Formel I, einschließlich deren Salze von Säuren und deren biolabile Ester können hierbei in pharmazeutischen Zubereitungen sowohl zur sofortigen als auch verzögerten, kontrollierten und/oder gesteuerten Wirkstoff-Freisetzung verabreicht werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, jedoch deren Umfang in keiner Weise beschränken.

Die nachfolgenden Beispiele 1 und 2 beschreiben erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitungen enthaltend einen Wirkstoff der Formel I sowie die Herstellung solcher pharma-

zeutischer Zubereitungen. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I können hierfür nach den in der bereits genannten deutschen Patentanmeldung DE 195 10 566 beschriebenen Methoden hergestellt werden. Beispiel 3 nennt bevorzugte Verbindungen für die erfindungsgemäße Verwendung.

Beispiel 1:

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure enthaltende Tabletten

Man stellte Tabletten in folgender Zusammensetzung pro Tablette her:

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure	20 mg
Maisstärke	60 mg
Milchzucker	135 mg
Gelatine (als 10%ige Lösung)	6 mg

Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker wurden mit der 10%igen Gelatine-Lösung eingedickt. Die Paste wurde zerkleinert, und das entstehende Granulat wurde auf ein geeignetes Blech gebracht und bei 45 °C getrocknet. Das getrocknete Granulat wurde durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden Hilfsstoffen vermischt:

Talkum	5 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Maisstärke	9 mg

und sodann zu Tabletten von 240 mg verpreßt.

Beispiel 2:

(3S,2'R)-3-[1-(2'-Carboxy-4'-phenyl-butyl)-cyclopentan-1-carbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure enthaltende Injektionslösung.

Man stellte eine Injektionslösung mit folgender Zusammensetzung pro 5 ml her:

(3S,2'R)-3-[1-(2'-Carboxy-4'-phenyl-butyl)-cyclopentan-1-carbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure	10 mg
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	43,24 mg
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	7,72 mg
NaCl	30,0 mg
gereinigtes Wasser	4948,0 mg

Die Feststoffe wurden in Wasser gelöst, die Lösung wurde sterilisiert und in Portionen von jeweils 5 ml in Ampullen abgefüllt.

Beispiel 3:

Bevorzugte Verbindungen der Formel I für die erfindungsgemäße Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere zur Behandlung von sekundären Formen des Bluthochdrucks wie z.B. pulmonaler Bluthochdruck, sind z.B. (einschließlich der Salze von Säuren):

3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-tert.-butylester.

3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure.

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-tert.-butylester.

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure.

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(Carboxy-4'-phenyl-butyl)-cyclopentan-1-carbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure.

3-{1-[2'-(tert.-Butoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-tert.butylester.

3-[1-(2'-Carboxy-4'-phenyl-butyl)-cyclopentan-1-carbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure.

3-{1-[2'-(tert.-Butoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-benzylester.

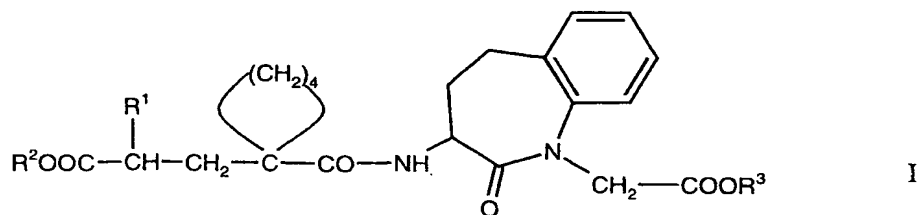
3-[1-(2'-Carboxy-4'-phenyl-butyl)-cyclopentan-1-carbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-benzylester.

3-{1-[2'-(tert.-Butylcarbonyloxymethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure-benzylester.

3-{1-[2'-(Pivaloyloxymethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

R¹ für eine Phenylniederalkylgruppe, welche gegebenenfalls im Phenylring durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, oder für eine Naphthyl-niederalkylgruppe steht,

R² Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet und

R³ Wasserstoff oder eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet,

und physiologisch verträglichen Salzen der Säuren der Formel I zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere von solchen Formen des sekundären Bluthochdrucks, die durch nicht-kardiale Erkrankungen bedingt sind, in größeren Säugetieren und Menschen.

2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die der sekundäre, durch nicht-kardiale Erkrankungen bedingte Bluthochdruck ein pulmonaler Bluthochdruck ist.

3. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R² und/oder R³ eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeuten.

4. Verwendung von Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin die einen biolabilen Ester bildende Gruppe eine niedere Alkylgruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Phenylring durch niederes Alkyl oder durch eine an 2 benachbarte Kohlenstoffatome gebundene niedere Alkylkette substituierte Phenyl- oder Phenyl-niederalkylgruppe, insbesondere Phenyl, Benzyl oder Indanyl, darstellt, eine im Dioxolanring gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituierte Dioxolanymethylgruppe, insbesondere (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl, darstellt, oder eine gegebenenfalls an der Oxymethylgruppe durch niederes Alkyl substituierte C₂-C₆-Alkanoyloxymethylgruppe darstellt.

5. Verwendung von Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß R² eine einen biolabilen Ester bildende Gruppe bedeutet und R³ Wasserstoff ist.

6. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß (3S,2'R)-3-{1-[2'-(Ethoxycarbonyl)-4'-phenyl-butyl]-cyclopentan-1-carbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure oder deren physiologisch verträgliche Salze eingesetzt werden.

7. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Bluthochdruck, insbesondere von solchen Formen des sekundären Bluthochdrucks, die durch nicht-kardiale Erkrankungen bedingt sind, in größeren Säugetieren und Menschen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine blutdrucksenkend wirksame Menge einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder von physiologisch verträglichen Salzen von Säuren der Formel I zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in eine geeignete Arzneiform überführt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/01068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/55 A61P9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 10 566 A (KALI CHEMIE PHARMA GMBH) 26 September 1996 (1996-09-26) abstract page 2, line 12 - line 17 page 9, line 21 - line 41	7
Y	---	1-7
X	DE 196 38 020 A (SOLVAY PHARM GMBH) 19 March 1998 (1998-03-19) cited in the application abstract page 2, line 57 -page 3, line 2	7
Y	---	1-7
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 2000

Date of mailing of the international search report

17/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Taylor, G.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/EP 00/01068

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 2 207 351 A (SQUIBB & SONS INC) 1 February 1989 (1989-02-01) abstract page 8, line 21 -page 9, line 25 claims 1-25 ----	1-7
Y	US 4 749 688 A (HASLANGER MARTIN F ET AL) 7 June 1988 (1988-06-07) abstract column 1, line 6 -column 2, line 46 claim 1 ----	1-7
Y	US 5 362 727 A (ROBL JEFFREY A) 8 November 1994 (1994-11-08) abstract column 3, line 54 - line 65 column 15, line 3 - line 13 -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01068

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19510566 A	26-09-1996	AU 701271 B	21-01-1999
		AU 4821096 A	03-10-1996
		CA 2172354 A	24-09-1996
		CN 1147506 A	16-04-1997
		CZ 9600863 A	16-10-1996
		EP 0733642 A	25-09-1996
		HU 9600680 A	28-01-1997
		JP 8269011 A	15-10-1996
		NO 961181 A	24-09-1996
		NZ 286224 A	22-09-1997
		PL 313433 A	30-09-1996
		SK 35496 A	05-02-1997
		US 5677297 A	14-10-1997
		ZA 9601243 A	27-08-1996
DE 19638020 A	19-03-1998	EP 0830863 A	25-03-1998
		JP 10101565 A	21-04-1998
		US 5783573 A	21-07-1998
GB 2207351 A	01-02-1989	CA 1337400 A	24-10-1995
		DE 3819539 A	22-12-1988
		FR 2616070 A	09-12-1988
		IT 1217799 B	30-03-1990
		US 5496805 A	05-03-1996
US 4749688 A	07-06-1988	AU 636423 B	29-04-1993
		AU 6851790 A	18-07-1991
		AU 602701 B	25-10-1990
		AU 7445887 A	24-12-1987
		DK 313887 A	21-12-1987
		EP 0254032 A	27-01-1988
		EP 0566157 A	20-10-1993
		FI 872720 A	21-12-1987
		IL 82908 A	16-09-1991
		JP 2542620 B	09-10-1996
		JP 63039855 A	20-02-1988
		JP 8176100 A	09-07-1996
		JP 2609443 B	14-05-1997
		JP 8283153 A	29-10-1996
		KR 9401769 B	05-03-1994
		NO 872589 A	21-12-1987
		NZ 220753 A	25-02-1992
		NZ 233240 A	25-11-1992
		OA 8617 A	30-11-1988
		PH 26161 A	18-03-1992
		PT 85124 A, B	01-07-1987
		US 5061710 A	29-10-1991
		ZA 8704413 A	18-12-1987
US 5362727 A	08-11-1994	AU 683658 B	20-11-1997
		AU 6868394 A	02-02-1995
		CA 2127384 A	27-01-1995
		EP 0640617 A	01-03-1995
		JP 7145167 A	06-06-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01068

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/55 A61P9/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 195 10 566 A (KALI CHEMIE PHARMA GMBH) 26. September 1996 (1996-09-26) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 12 - Zeile 17 Seite 9, Zeile 21 - Zeile 41	7
Y	---	1-7
X	DE 196 38 020 A (SOLVAY PHARM GMBH) 19. März 1998 (1998-03-19) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 2, Zeile 57 -Seite 3, Zeile 2	7
Y	---	1-7
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. April 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/04/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Taylor, G.M.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01068

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GB 2 207 351 A (SQUIBB & SONS INC) 1. Februar 1989 (1989-02-01) Zusammenfassung Seite 8, Zeile 21 -Seite 9, Zeile 25 Ansprüche 1-25 ----	1-7
Y	US 4 749 688 A (HASLANGER MARTIN F ET AL) 7. Juni 1988 (1988-06-07) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 6 -Spalte 2, Zeile 46 Anspruch 1 ----	1-7
Y	US 5 362 727 A (ROBL JEFFREY A) 8. November 1994 (1994-11-08) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 54 - Zeile 65 Spalte 15, Zeile 3 - Zeile 13 -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01068

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19510566 A	26-09-1996	AU 701271 B	21-01-1999
		AU 4821096 A	03-10-1996
		CA 2172354 A	24-09-1996
		CN 1147506 A	16-04-1997
		CZ 9600863 A	16-10-1996
		EP 0733642 A	25-09-1996
		HU 9600680 A	28-01-1997
		JP 8269011 A	15-10-1996
		NO 961181 A	24-09-1996
		NZ 286224 A	22-09-1997
		PL 313433 A	30-09-1996
		SK 35496 A	05-02-1997
		US 5677297 A	14-10-1997
		ZA 9601243 A	27-08-1996
DE 19638020 A	19-03-1998	EP 0830863 A	25-03-1998
		JP 10101565 A	21-04-1998
		US 5783573 A	21-07-1998
GB 2207351 A	01-02-1989	CA 1337400 A	24-10-1995
		DE 3819539 A	22-12-1988
		FR 2616070 A	09-12-1988
		IT 1217799 B	30-03-1990
		US 5496805 A	05-03-1996
US 4749688 A	07-06-1988	AU 636423 B	29-04-1993
		AU 6851790 A	18-07-1991
		AU 602701 B	25-10-1990
		AU 7445887 A	24-12-1987
		DK 313887 A	21-12-1987
		EP 0254032 A	27-01-1988
		EP 0566157 A	20-10-1993
		FI 872720 A	21-12-1987
		IL 82908 A	16-09-1991
		JP 2542620 B	09-10-1996
		JP 63039855 A	20-02-1988
		JP 8176100 A	09-07-1996
		JP 2609443 B	14-05-1997
		JP 8283153 A	29-10-1996
		KR 9401769 B	05-03-1994
		NO 872589 A	21-12-1987
		NZ 220753 A	25-02-1992
		NZ 233240 A	25-11-1992
		OA 8617 A	30-11-1988
		PH 26161 A	18-03-1992
		PT 85124 A,B	01-07-1987
		US 5061710 A	29-10-1991
		ZA 8704413 A	18-12-1987
US 5362727 A	08-11-1994	AU 683658 B	20-11-1997
		AU 6868394 A	02-02-1995
		CA 2127384 A	27-01-1995
		EP 0640617 A	01-03-1995
		JP 7145167 A	06-06-1995